

THESIS

WÜRZBURG

1965

Aus der Medizinischen Klinik I des Stadtkrankenhauses Kassel
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. E. WILDHIRT

DER EINFLUSS VON VITAMIN B₁₂ AUF DEN ABLAUF CHRONISCHER
LEBERKRANKHEITEN.

LANE-MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hildegard Gottesbüren, geb. Fritz
aus Schwäbisch Hall

Würzburg 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0087

Aus der Medizinischen Klinik I des Stadtkrankenhauses Kassel
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. E. WILDHIRT

DER EINFLUSS VON VITAMIN B₁₂ AUF DEN ABLAUF CHRONISCHER
LEBERKRANKHEITEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hildegard Gottesbüren, geb. Fritz
aus Schwäbisch Hall

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion: 12. 7. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Allgemeiner Teil

I. Einleitung	1
II. Kurzer Überblick über die Stoffwechselfunktionen des Vitamin B ₁₂ und der Folsäure	2
III. Vitamin B ₁₂ bei Lebererkrankungen und seine Wirkung bei experimenteller Leberschädigung	6
IV. Vitamin B ₁₂ und Folsäure in der Therapie der Leberkrankheiten	10

Statistischer Teil: Behandlungsergebnisse mit Hepagrisevit forte. Katamnestische Erhebungen

I. Übersicht über das Krankengut	13
II. Dosierung	14
III. Verhalten der Bromsulphaleinretention	15
IV. Verhalten der Transaminasen	18
V. Verhalten der Serumeiweißwerte	21
a) Albumine	23
b) Gamma-Globuline	25
VI. Bioptische Ergebnisse	27
VII. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse	28
VIII. Diskussion	29

Experimenteller Teil: Brenztraubensäure (BTS) und
alpha-Ketoglutarensäure (KGS) bei Leberkrank-
heiten. Ihr Verhalten unter der Behandlung
mit Hepagrisevit forte

I. Die Stellung der Brenztraubensäure und al- pha-Ketoglutarensäure im Stoffwechsel und ih- re Serumkonzentration bei verschiedenen Er- krankungen, insbesondere chronischen Leber- erkrankungen	36
II. Bestimmungsmethoden	40
III. Normalwerte	41
IV. Arbeitsweise	44
V. Kontrollfälle	46
VI. Krankengut	46
Zusammenfassung	51

Literaturverzeichnis

I. Einleitung

MINOT und MURPHY konnten 1926 eine Biermersche Anämie durch große Mengen roher Leber heilen, ohne deren wirksamen Bestandteil zu kennen. Dieser wurde 1948 von RICKES und Mitarb. sowie von SMITH isoliert und der Gruppe der B-Vitamine unter der Bezeichnung B₁₂ zugeordnet.

Das Vitamin B₁₂ hat heute neben seinem festen Platz in der Behandlung megaloblastärer Anämien zunehmende Bedeutung in der Behandlung von Lebererkrankungen erlangt.

II. Kurzer Überblick über die Stoffwechselfunktionen des Vitamin B₁₂ und der Folsäure

Es gibt zahlreiche Beweise für die Teilnahme des Vitamin B₁₂ am Stoffwechsel der Nuklein-, Aminosäuren und Proteine.

So konnte von SAHASRABUDHE und LAKSHMINARAYAN RAO in Rattenversuchen gezeigt werden, daß es die Synthese der Proteine und Nukleinsäuren in der Leber stimuliert. Der Nukleinsäuregehalt wurde dabei in stärkerem Maße erhöht gefunden als der an Proteinen. Diese Wirkung wird als spezifisch für das Vitamin angesehen und auf eine Verbesserung der Aminosäureverwertung zurückgeführt.

ROSE und SCHWEIGERT bestimmten die Menge der DNS und RNS in Lebern von normal- und B₁₂-mangelernährten Ratten. Bei letzteren lag der Gesamtgehalt an Nukleinsäuren deutlich niedriger, der Gehalt der einzelnen Zelle jedoch war in beiden Gruppen gleich. Sie schlossen daraus, daß bei einem B₁₂-Mangel die Anzahl der Zellteilungen in der Leber auf Grund der verminderten Nukleinsäuresynthese abnimmt.

In ähnlichen Versuchen fanden ALEXANDER und BACKLAR bei unzureichender B₁₂-Zufuhr weniger RNS und DNS in der Rattenleber als bei Substitution. In den Ganglienzellen des

Rückenmarks und des Halssympathicus bestand dieser Unterschied nur für die RNS.

ASCHKENASY erzeugte an Ratten durch Eiweißmangelernährung eine Hemmung der Blut- und Eiweißbildung, die sich durch B_{12} teilweise wieder aufheben ließ.

HSU und Mitarb. sahen bei Hühnchen in der B_{12} -Avitaminose eine deutliche Erniedrigung des Plasmaeiweißspiegels. Sie nehmen an, daß dieses Vitamin die Bildung von Ribonukleoproteinen und Plasmaproteinen stimuliert.

VANNOTTI verfolgte die Schwankungen des Blut-Aminosäurespiegels nach peroraler Verabreichung von 10 g eines Lactoalbumin- und Caseinhydrolysates. Es kam zu einem raschen Anstieg der Aminosäurekurve, die ihr Maximum in der ersten halben Stunde erreichte, dann langsam sank und nach 2 Stunden wieder an ihrem Ausgangswert anlangte. Bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin B_{12} war der Anstieg der Kurve weniger ausgeprägt, der Abfall deutlicher, der Ausgangspunkt war bereits nach einer Stunde erreicht und wurde dann sogar unterschritten. Nach B_{12} allein konnte ein ähnlicher Effekt demonstriert werden. Diese Wirkung wurde bei Leberkrankheiten nicht gesehen.

VANNOTTI kommt zu dem Schluß, daß B_{12} die Ausnutzung der Aminosäuren zum Eiweißaufbau fördert.

Dem Vitamin B₁₂ kommt weiterhin eine wichtige Funktion im Stoffwechsel der Methylgruppen zu.

In Versuchen an Ratten und Küken konnte gezeigt werden, daß durch B₁₂ der Bedarf an Cholin herabgesetzt wird, der zum normalen Wachstum und zur Verhinderung "hämorrhagischer Nieren" sonst notwendig ist (SCHAEFER, SALMON und STRENGTH).

Durch eine entsprechende Diät erzeugten FISCHER und HALL bei Ratten einen akuten Cholinmangel. Sie fanden dabei eine exzessive Anhäufung von Fett in der Leber, die Nieren der Tiere waren vergrößert und hämorrhagisch, der Rest-N angestiegen. Gaben von B₁₂ und Folsäure reduzierten den Fettgehalt der Leber und verhinderten die Nierenschädigung. Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, daß der "cholineinsparende Effekt" des Vitamin B₁₂ auf seiner Fähigkeit beruht, Methylgruppen neu zu bilden.

Isotopenversuche bestätigten die stimulierende Wirkung des B₁₂ auf die Synthese von Methylgruppen aus höher oxydierten Vorstufen. Eine Beziehung zwischen dem Vitamin und der Methylgruppenneubildung bei Mikroorganismen konnte außerdem nachgewiesen werden (ARNSTEIN).

An Transmethylierungsvorgängen ist das Vitamin nicht beteiligt, diese stehen vielmehr unter der Kontrolle der Folsäure (KÜHNAU und HOLT).

Die Folsäure, als Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffes, des Citrovorumfaktors, ist ebenfalls für die Synthese von Nukleoproteiden notwendig. Als Bestandteil von Enzymen greift sie in die Bildung von Purin- und Pyrimidinbasen ein (KÜHNAU und HOLT). Sie katalysiert die Umwandlung von Uracil in Thymin, das dann unter dem Einfluß von B_{12} zu Thymidin weiterverarbeitet wird. (STOKES, VILTER et al., VILTEN et al.).

Auf die Bedeutung der Folsäure im Stoffwechsel von C_1 -Gruppen wurde bereits hingewiesen. So werden diese durch die Folsäure in Aminosäuren, Purin- und Pyrimidinbasen und in Porphinderivate eingebaut. Weiterhin untersteht auch die C_1 -Gruppenverwertung zum Aufbau von Kreatin und Protoporphyrin der Kontrolle der Folsäure (KÜHNAU und HOLT).

Im Tierversuch bewirkte ein Folsäuremangel, der experimentell durch Diät oder Folsäureantagonisten erzielt wurde, eine vermehrte Absorption von radioaktiv markierten B_{12} (HSU, TANTENGCO und CHOW).

Aus den geschilderten Tatsachen geht also klar hervor, daß enge Wechselbeziehungen zwischen den beiden Vitaminen bestehen, und daß ihre Wirkungsbereiche sich weitgehend überschneiden.

GURNANI, MISTRY und CONNOR JOHNSON konnten an Ratten nachweisen, daß das Vitamin B_{12} bei der Isomerisation von Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA als Coferment fungiert.

III. Vitamin B_{12} bei Lebererkrankungen und seine Wirkung bei experimenteller Leberschädigung

Bestimmungen des Vitamin B_{12} -Spiegels im Serum Leberkranker ergaben fast immer deutlich erhöhte Werte.

So fanden RACHMILLEWITZ und Mitarb. bei der akuten Hepatitis einen sehr hohen Serum- B_{12} -Spiegel. Im Verlauf der Erkrankung kehrte dieser vor den Leberfunktionsproben zur Norm zurück; eine Beziehung zur Intensität des Ikterus ließ sich nicht feststellen. Ebenso war der Spiegel bei 5 biliären Cirrhosen und bei 3 von 6 portalen Cirrhosen erhöht, nicht aber bei 6 Fällen von Verschlußikterus. Die Autoren diskutieren folgende Ursachen:

1. Eine größere Bindungskapazität des Serums für B_{12} durch veränderte Eiweißkörper.
2. Eine verminderte Ausscheidung durch die Nieren.
3. Eine vermehrte Freisetzung aus zugrundegegangenen Leberzellen.

Die letzte Theorie erscheint als die wahrscheinlichste. Ähnlich wie bei parenchymatösen Leberschäden vermehrt Ei-

sen frei wird, könnte man sich vorstellen, daß für den erhöhten B_{12} -Spiegel der gleiche Mechanismus verantwortlich zu machen ist. Dafür sprechen auch die normalen Werte bei den von RACHMILLEWITZ untersuchten Fällen von Verschlußikterus und die von RABBI und Mitarb. an Ratten festgestellte Verarmung der Leber an B_{12} nach diätetisch erzeugten Leberzellnekrosen.

REIMANN sah bei perniziösen Anämien 12 mal eine Spontanremission beim Hinzutreten einer Lebererkrankung. Eine Erklärung für dieses Phänomen wäre wiederum in der vermehrten Freisetzung des Antiperniciosafaktors aus der geschädigten Leber zu suchen.

Angeregt durch diese Beobachtungen bestimmten JANSEN und HEINRICH bei der akuten Hepatitis die B_{12} -Konzentration in Serum, Urin und Lebergewebe. Mit Hilfe des Euglenentestes fanden sie den B_{12} -Spiegel im Serum bis zum 10-fachen der Norm angestiegen, eine vermehrte Ausscheidung im Urin nur bei besonders hohen Serumwerten und einen deutlich erniedrigten B_{12} -Gehalt der Leber.

Außerdem stellten sie Untersuchungen über den Verbleib von radioaktiv markiertem Vitamin B_{12} an. Hepatitiskranke zeigten einen schnelleren Abtransport des Vitamins von der Injektionsstelle, eine starke Steigerung der Inkorporation in die Leber, aber eine normale Ausscheidung im Urin. Bei

peroraler Zufuhr war die Resorption nicht gestört. Nach Gaben von $1000\mu\text{g}$ wurden sowohl bei Gesunden als auch bei Hepatitiskranken 80% des intramuskulär injizierten Vitamins innerhalb der ersten 12 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Auf Grund dieser Befunde kommen die Autoren zu folgendem Schluß: "Im Beginn der Hepatitis kommt es durch Zerfall des Lebergewebes zur Freisetzung von Vitamin B_{12} , das im Blut erscheint. Die Leber verarmt während der akuten Phase der Erkrankung erheblich an Vitamin B_{12} . Dafür sprechen die mikrobiologisch festgestellten hohen Serum- B_{12} -Werte und der erniedrigte B_{12} -Gehalt des Lebergewebes. Parenteral oder oral zugeführtes Vitamin B_{12} wird bei der Hepatitis im Regenerationsstadium verstärkt in die Leber eingelagert." Den Autoren erscheint eine B_{12} -Therapie im Beginn der Hepatitis wegen des hohen B_{12} -Serumspiegels trotz des erniedrigten Vitamingehalts der Leber nicht sinnvoll, wohl aber in der Regenerationsphase, in der ein Sog der Leber für B_{12} besteht.

Auch bei 3 Lebercirrhosen war der B_{12} -Gehalt der Leber erniedrigt, Serumspiegel und Harnexkretion jedoch normal.

Nach einer cholinfreien Ernährung von Hunden bestimmten BURNS und McKIBBIN nach 70 bzw. 96 Tagen durch Biopsie den Fettgehalt der Leber. Unter Beibehaltung der Mangelernährung gaben sie zusätzlich Vitamin B_{12} . Die abschließende Untersuchung erbrachte eine deutliche Rückbildung der bei der bioptischen Kontrolle vermehrt gefundenen Fetteinlagerung.

FISCHER und HALL kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wie wir bereits oben erwähnt haben.

Keinen lipotropen Effekt dagegen erzielten McCORMICK und DRILL mit Vitamin B₁₂.

GYÖRGY wiederum konnte diesen Effekt bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung von Ratten nachweisen. In Fütterungsversuchen konnte er zusammen mit ROSE die Ausbildung einer massiven Lebernekrose durch B₁₂ nicht verhindern, wenn Hefe als einziges Protein zugeführt wurde. Bei einer Diät mit viel Fett und wenig Protein rief kristallines B₁₂ nur eine geringe Reduktion des relativen Fettgehalts der Leber hervor. Bei einer zweiten Diät mit wenig Fett und wenig Protein kam die lipotrope Wirkung deutlicher zum Ausdruck.

KOCH-WESER und Mitarb. fanden, daß Vitamin B₁₂ einen gewissen Schutz auf die Leber von Ratten ausübt, wenn man die Tiere mit Tetrachlorkohlenstoff vergiftet. Das Vitamin konnte seine Wirkung jedoch nur dann entfalten, wenn es vor der Intoxikation gegeben wurde; nachträglich verabreicht blieb es wirkungslos. Die Schutzwirkung äußerte sich in einer geringeren Bromthaleinretention, einer weniger ausgeprägten Zunahme des Gewichts und des relativen Fettgehalts der Leber. Histologisch fanden sich weniger zentrale Nekrosen. Die Dosis letalis wurde durch B₁₂ heraufgesetzt.

Im Langzeitversuch an Ratten erzeugte TAUBMANN Leberschädigungen durch Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff. In der mit einem Vitamin B₁₂-Kombinationspräparat (Hepagrisevit forte) behandelten Gruppe war der Verlauf deutlich milder. Zwar bildeten sich in beiden Gruppen Cirrhotosen aus, hinsichtlich des Schweregrades bestanden jedoch deutliche Unterschiede, die für einen günstigen Einfluß des Präparates sprachen.

EGER erzielte mit Folsäure und Nikotinsäureamid einen nekrotropen Effekt bei der Allylalkoholvergiftung der Ratte.

IV. Vitamin B₁₂ und Folsäure in der Therapie der Leberkrankheiten

Auf Grund der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse und theoretischer Überlegungen erschien es sinnvoll, das Vitamin B₁₂ und die Folsäure in die Therapie der Leberkrankheiten einzuführen.

CAMPBELL und PRUITT setzten die beiden Stoffe bei der akuten Hepatitis ein und beobachteten einen mildereren Verlauf sowie eine Abkürzung der Krankheitsdauer.

An einem großen Krankengut beschrieb BOSELLI eine günstige Wirkung eines B₁₂-Kombinationspräparates auf den Verlauf von Lebererkrankungen.

BENEDETTO konnte diese Ergebnisse bestätigen: Unter Hepagrisevit zeigten alle Laborversuche eine Tendenz zur Normalisierung. Parallel ging eine Besserung des subjektiven Befindens.

Einen günstigen Einfluß des B₁₂ und der Folsäure besonders auf das Eiweißbild konnten RIMINI und STANGONI beobachten, PUPITA sogar den Rückgang von Ascites bei dekompensierten Cirrhosen.

KRAMER und SIEDE sahen an 100 Fällen von chronischer Hepatitis und Lebercirrhose einen günstigen Effekt des Hepagrisevit auf das Eiweißbild, der sich in einer Abnahme der γ -Globulinfraktion und teilweise in einer gleichzeitigen Zunahme der Albuminfraktion äußerte.

Ebenso erzielte GEISLER gute Ergebnisse bei den verschiedensten Lebererkrankungen, auch bei der akuten Hepatitis. Er hebt die ausgezeichnete Verträglichkeit des Medikamentes und das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen besonders hervor.

GROS und MÜHLER berichten über ihre Therapieerfolge mit Hepagrisevit bei akuten und chronischen Lebererkrankungen; die akute Hepatitis ließ sich weder hinsichtlich der Dauer des ikterischen Stadiums noch hinsichtlich der Schwere des Verlaufs günstig beeinflussen. Sie beobachteten jedoch eine rasche Abnahme der subjektiven Beschwerden, so daß eine ausreichende Nahrungszufuhr im akuten Stadium gewährleistet

war. Beim Posthepatitissyndrom verschwanden die Beschwerden innerhalb kurzer Zeit. Bei chronischen Hepatitiden und Lebercirrhosen erzielten sie "in einer knappen Mehrzahl" der Fälle eine Besserung der Leberfunktionsproben, wobei das Serumbilirubin und die Transaminasen häufiger günstig beeinflusst wurden als die Dysproteinämie. Auch sie heben die positive Wirkung des Präparates auf das subjektive Befinden hervor.

Behandlungsergebnisse mit Hepagrisevit forte⁺.

Katamnestische Erhebungen

I. Übersicht über das Krankengut

In den Jahren 1962 bis 64 wurden an unserer Klinik zahlreiche chronisch-Leberkranke mit Hepagrisevit behandelt. Nur ein kleiner Teil davon konnte zur Beurteilung der Wirksamkeit dieses Medikamentes herangezogen werden, da es nur selten über einen längeren Zeitraum allein verabreicht wurde. Verwertet haben wir lediglich solche Fälle, in denen neben strenger Diät, Bettruhe, feucht-heißen Wickeln und evtl. Ablaufsonden höchstens 2 - 3 Laevulose-Infusionen pro Woche als Basistherapie gegeben wurden.

Diese Bedingung war bei insgesamt 98 Patienten erfüllt; davon litten an:

Lebercirrhose	51	Patienten
Chronischer Hepatitis	28	"
Subakut-subchronischer oder persistierender Hepatitis	11	"
Lebererkrankungen mit cholangitischer oder cholostatischer Kom- ponente	8	"

⁺Deutsche Farmitalia Freiburg/Brsig.

Bei akuten Hepatitiden haben wir Hepagrisevit nie angewandt, da von KÜHN und BAUR gezeigt werden konnte, daß eine Vitamintherapie im akuten Stadium wenig sinnvoll ist. Ebenso haben wir dekompensierte Cirrhosen nie mit Hepagrisevit allein behandelt.

II. Dosierung

Das Präparat wurde in allen Fällen über viele Wochen täglich, dann 2-3 mal wöchentlich injiziert. Die Behandlung wurde je nach Art und Schwere der Erkrankung unterschiedlich lange fortgeführt und dauerte bei stationärem Aufenthalt wenigstens 5, im Höchstfall 40 Wochen. Patienten, die nach stationärer Anbehandlung in hausärztliche Behandlung entlassen wurden, erhielten es bis zu 34 Monate lang. Die Endbefunde wurden bei ambulanten oder stationären Kontrolluntersuchungen wieder durch uns erhoben.

Im Folgenden haben wir nicht das subjektive Befinden des Patienten und den Tastbefund von Leber und Milz als Maßstab für einen Therapieerfolg herangezogen, sondern nur die zuverlässigsten Laboruntersuchungen, wie Bromsulphaleinprobe, Serumtransaminasen und Elektrophorese, sofern durchgeführt natürlich auch die Biopsie.

Prozentangaben sind bei Verschlechterungen auf die Gesamtzahl, bei Besserung nur auf die Zahl der anfänglich pathologischen Werte zu beziehen, da von vornherein normale Leberfunktionsproben keine Schlüsse auf einen Therapieerfolg zulassen.

III. Verhalten der Bromsulphaleinretention (90 Fälle)

Die Bromsulphaleinprobe zeigte unter der Behandlung mit Hepagrisevit forte eine gute Besserungstendenz.

Zu Beginn war sie in insgesamt 95,56% der Fälle erhöht und ging innerhalb der Behandlungszeit in 63,95% zurück. Zu einer Verschlechterung kam es in 20%.

Innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen fanden wir kaum Unterschiede. Einzelheiten gehen aus der nachstehenden Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1 (Gesamtzahl = 90 Fälle) ⁺

	deutlich erhöht (über 15%)	leicht erhöht (8-15%)	normal
Ausgangswerte	71 = 78,89%	15 = 16,67%	4 = 4,44%

nach Behandlung:

normalisiert	9	} 55,81%	6	} 8,14%	---
gebessert	39		1		---
unverändert	11		4		2
verschlechtert	12		4		2

⁺Eine Besserung oder Verschlechterung haben wir dann angenommen, wenn sich der Endwert um mindestens 20% vom Ausgangswert unterschied.

a) Cirrhosen: 48 Fälle

	deutlich erhöht (über 15%)	leicht erhöht (8-15%)	normal
Ausgangswerte	44	4	0
nach Behandlung:			
normalisiert	2	1	
gebessert	29	0	
unverändert	8	1	
verschlechtert	5	2	

b) Chronische Hepatitiden: 26 Fälle

Ausgangswerte	15	7	4
nach Behandlung:			
normalisiert	6	3	
gebessert	4	1	
unverändert	0	2	2
verschlechtert	5	1	2

c) Subakut-subchronische oder persistierende Hepatitiden: 10 Fälle

Ausgangswerte	7	3	0
nach Behandlung:			
normalisiert	1	1	
gebessert	6	0	
unverändert	0	1	
verschlechtert	0	1	

d) Chronische Lebererkrankungen mit cholangitischer oder cholestatischer Komponente: 6 Fälle

Ausgangswerte	5	1	0
nach Behandlung:			
normalisiert	0	1	
unverändert	3	0	
verschlechtert	2	0	

IV. Verhalten der Transaminasen (98 Fälle)

Bei den Transaminasen erbrachte die Behandlung ähnliche Ergebnisse wie bei der BSP. Erhöht waren sie in 72,44% und gingen in 60,56% in ihrer Aktivität zurück; in 11,22% stiegen sie unter der Therapie an.

Bei den Cirrhosen waren die Ergebnisse günstiger (Besserung in 68,42%) als bei den chronischen Hepatitiden (Besserung in 55,0%), s. Tabelle 2.

Tabelle 2 (Gesamtzahl = 98 Fälle)

	deutlich erhöht (über 80 W.E.)	leicht erhöht (40-80 W.E.)	normal
Ausgangswerte	42 = 42,86%	29 = 29,59%	27 = 27,55%

nach Behandlung:

normalisiert	22	} 45,07%	11	} 15,49%	---
gebessert	10		0		
unverändert	6		17		21
verschlechtert	4		1		6

a) Cirrhosen: 51 Fälle

	deutlich erhöht (über 80 W.E.)	leicht erhöht (40-80 W.E.)	normal
Ausgangswerte	27	11	13
nach Behandlung:			
normalisiert	13	5	
gebessert	8	6	
unverändert	3	0	10
verschlechtert	3	0	3

b) Chronische Hepatitiden: 28 Fälle

Ausgangswerte	10	10	8
nach Behandlung:			
normalisiert	6	4	
gebessert	1	6	
unverändert	3	0	6
verschlechtert	0	0	2

c) Subakut-subchronische oder persistierende Hepatitiden: 11 Fälle

Ausgangswerte	3	5	3
nach Behandlung:			
normalisiert	2	1	
gebessert	1	3	
unverändert	0	1	3
verschlechtert	0	1	0

d) Chronische Lebererkrankungen mit cholangitischer oder cholostatischer Komponente: 8 Fälle

Ausgangswerte	2	3	3
nach Behandlung:			
normalisiert	1	1	
gebessert	0	2	
unverändert	0	0	2
verschlechtert	1	0	1

V. Verhalten der Serumeiweißwerte

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges bei Leberkrankheiten erscheint uns neben der Bromthaleinprobe und den Transaminasen das Serumeiweißbild besonders wichtig und zwar vor allem die Albumin- und Gamma-Globulinfraktion der Elektrophorese. Da diese sich im Verlauf der Erkrankung relativ langsam verändern und den anderen Proben gewissermaßen nachhinken, sind von vornherein keine so günstigen Ergebnisse zu erwarten wie bei den übrigen Leberfunktionsproben.

Dem Abfallen der Gamma-Globulinfraktion läuft sehr häufig ein entsprechender Anstieg der Albumine parallel; daß das nicht immer zutrifft, lehrt uns die Praxis.

In unserem Krankengut verhielten sich die Eiweißwerte unter der Therapie wie folgt:

Besserung beider Werte in	36,84%
Verschlechterung beider Werte in	14,74%
Keine Änderung beider Werte in	22,11%
Besserung nur eines Wertes in	14,74%
Verschlechterung nur eines Wertes in	9,47%
Besserung des einen und Verschlechterung des anderen Wertes in	2,10%

In 73,69% der Fälle kam es also zu einander entsprechenden Änderungen der beiden Eiweißfraktionen, in 24,21%

änderte sich ein Wert und in nur 2,10% besserte sich ein Wert bei gleichzeitiger Verschlechterung des anderen.

Insgesamt war die Gamma-Globulinfraktion bei Therapiebeginn häufiger pathologisch verändert (93,68%) als die Albuminfraktion (77,89%). Der Einfluß der Therapie auf die beiden Eiweißwerte war der gleiche: Besserung in jeweils 50%.

Bei der Aufschlüsselung in die einzelnen Krankheitsgruppen fielen keine wesentlichen Unterschiede auf. Einzelheiten siehe Tabellen 3 und 4.

a) Albumine (95 Fälle)

Tabelle 3 (Gesamtzahl = 95 Fälle)

	deutlich erniedrigt (unter 45 rel%)	erniedrigt (49-45 rel%)	normal
Ausgangswerte	46 = 48,42%	28 = 29,47%	21 = 22,1%
nach Behandlung:			
normalisiert	7)	8)	---
gebessert	20) 36,49%	2) 13,51%	---
unverändert	15	11	12
verschlechtert	4	7	9

a) Cirrhosen: 51 Fälle

	deutlich erniedrigt (unter 45 rel%)	erniedrigt (49-45 rel%)	normal
Ausgangswerte	30	15	6

nach Behandlung:

normalisiert	3	} 37,77%	2	} 8,88%	---
gebessert	14		2		---
unverändert	10		7		4
verschlechtert	3		4		2

b) Chronische Hepatitiden: 27 Fälle

Ausgangswerte	12	7	8
---------------	----	---	---

nach Behandlung:

normalisiert	3	} 36,84%	3	} 15,79%	---
gebessert	4		0		---
unverändert	5		2		3
verschlechtert	0		2		5

c) Subakut-subchronische oder persistierende Hepatitiden: 11 Fälle

Ausgangswerte	1	4	6
---------------	---	---	---

nach Behandlung:

normalisiert	0	} 20,0%	3	} 60,0%	---
gebessert	1		0		---
unverändert	0		1		4
verschlechtert	0		0		2

d) Chronische Lebererkrankungen mit cholangitischer oder cholostatischer Komponente: 6 Fälle

Ausgangswerte	3	2	1
---------------	---	---	---

nach Behandlung:

normalisiert	1	0	---
gebessert	1	0	---
unverändert	0	1	1
verschlechtert	1	1	0

b) Gamma-Globuline (95 Fälle)

Tabelle 4 (Gesamtzahl = 95 Fälle)

	deutlich erhöht (28 rel% und mehr)	mäßig erhöht (22-27 rel%)	normal
Ausgangswerte	58 = 61,05%	31 = 32,63%	6 = 6,32%
nach Behandlung:			
normalisiert	5 } 39,32%	6 } 11,23%	---
gebessert	30 }	4 }	---
unverändert	8	15	5
verschlechtert	15	6	1

a) Cirrhosen: 51 Fälle

	deutlich erhöht (28 rel% und mehr)	mäßig erhöht (22-27 rel%)	normal
Ausgangswerte	37	13	1
nach Behandlung			
normalisiert	2 } 46,0%	0 } 2,0%	---
gebessert	21 }	1 }	---
unverändert	4	10	1
verschlechtert	10	2	0

b) Chronische Hepatitiden: 27 Fälle

Ausgangswerte	17	8	2
nach Behandlung			
normalisiert	2 } 36,0%	1 } 8,0%	---
gebessert	7 }	1 }	---
unverändert	4	3	2
verschlechtert	4	3	0

c) Subakut-subchronische oder persistierende Hepatitiden: 11 Fälle

Ausgangswerte	2	6	3
nach Behandlung			
normalisiert	1 } 25,0%	3 } 50,0%	---
gebessert	1 }	1 }	---
unverändert	0	2	2
verschlechtert	0	0	1

d) Chronische Lebererkrankungen mit cholangitischer oder cholostatischer Komponente: 6 Fälle

Ausgangswerte	2	4	0
nach Behandlung			
normalisiert	0	2	---
gebessert	1	1	---
unverändert	0	0	---
verschlechtert	1	1	---

Den Eiweißlabilitätsproben haben wir in dieser Arbeit keine gesonderte Beachtung geschenkt, da sie praktisch denselben Aussagewert haben wie die Elektrophorese.

VI. Biopsische Ergebnisse

Zu den zuverlässigsten Aussagen über den Erfolg einer Therapie gelangt man bei Leberkrankheiten durch die Biopsie. Kontrollen zu Beginn und am Ende der Behandlung liegen 31mal vor.

Biopsische Kontrollen:

	Anzahl	Besserung	keine Änderung	Verschlechterung
Bei Cirrhosen	13	6	6	1
Bei chronischen Hepatitiden	11	9	2	0
Bei subakut-subchronisch und persistierenden Hepatitiden	5	3	2	0
Bei Cholangiohepatitis und biliärer Cirrhose	2	0	2	0
Insgesamt	31	18	12	1

Wir haben im Folgenden untersucht, inwieweit die blutchemischen Untersuchungen den objektiveren der Histologie entsprechen.

	Biopsie	BSP ⁺	Transam.	Albumine	Globuline
Anzahl: 31					
gebessert	18	19	15	10	17
unverändert	12	7	14	15	9
verschlechtert	1	4	2	6	6

⁺In 1 Fall nicht bestimmt

VII. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse

Die Therapie mit Hepagrisevit forte erbrachte bei uns in Bezug auf die Bromthaleinretention und die Transaminasen günstigere Ergebnisse als in Bezug auf die Eiweißwerte. Zu einer Besserung der anfänglich pathologischen Werte kam es bei BSP und Transaminasen in jeweils mehr als 60%, bei den Eiweißwerten in etwa 50%. Hatte sich unter der Behandlung keine Änderung gezeigt, so haben wir das nicht als Erfolg gewertet.

Verschlechterungen traten bei den Transaminasen in 11%, bei den übrigen Proben in ca. 20% der Fälle ein.

	<u>Besserung</u>	<u>Verschlechterung</u>
BSP	63,95%	20,0%
Transaminasen	60,56%	11,22%
Albumine	50,00%	21,05%
γ-Globuline	50,56%	23,16%

VIII. Diskussion

In dieser Arbeit wurden anhand von 98 Fällen die Behandlungsergebnisse mit Hepagrisevit forte beschrieben. Es handelte sich bei dem verwerteten Krankengut ausschließlich um chronische Lebererkrankungen ohne Dekompensationszeichen. Dekompensierte Cirrhosen wie akute Hepatitiden wurden an unserer Klinik nie mit diesem Präparat allein behandelt.

Unsere Ergebnisse stimmen recht gut mit denen anderer Autoren überein. KRAMER und SIEDE beschrieben bei gleicher Therapie eine Besserung der Eiweißwerte in etwa 50%; für die postnekrotische Cirrhose in 60,41%, für die portale Cirrhose in 41,66% und für die chronische Hepatitis in 40%.

In unserem Krankengut konnten wir eine Besserung dieser Werte ebenfalls in etwa 50% feststellen. Allerdings ergaben sich bei uns in den Hauptgruppen, Cirrhose und chronischer Hepatitis, keine deutlichen Differenzen.

GEISLER berichtet über befriedigende Ergebnisse bei 8 von 11 chronischen Lebererkrankungen.

GROS und MÜHLER erreichten mit Hepagrisevit forte "bei einer knappen Mehrzahl der Fälle" eine objektive Besserung der Leberfunktionsproben. Das Krankengut setzte sich aus 41 chronischen Hepatitiden und Cirrhosen zusammen, von denen aller-

dings 16 zusätzlich Prednison oder Leberhydrolysate erhielten. Bei der akuten Hepatitis konnten sie keinen günstigen Einfluß des Präparates auf deren Verlauf feststellen.

STRÜBEL et al. vergleichen die Ergebnisse der herkömmlichen Therapie (Hydrolysate, teilweise kombiniert mit Prednison) mit denen eines Vitamin B₁₂-Kombinationspräparates. Bei den Cirrhosen fanden sie keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der chronischen Hepatitis erbrachte die herkömmliche Therapie rein zahlenmäßig günstigere Resultate. Die Autoren schreiben jedoch selbst, daß sie diesen Unterschied nicht als beweisend ansehen, da die B₁₂-Gruppe bei der chronischen Hepatitis nur aus 9 Patienten bestand. Sie kommen zu dem Schluß, daß keine der beiden Behandlungsmethoden als der anderen überlegen bezeichnet werden kann.

Im Folgenden haben wir unsere Ergebnisse mit Hepagrisevit forte den aus dem Schrifttum bekannten Erfolgen der Leberextrakt- und Corticoidtherapie gegenübergestellt.

1952 berichteten KALK und WILDHIRT über die Behandlung mit Leberextrakten. Die in allen Fällen vorgenommenen bioptischen Kontrollen ließen besonders sichere Schlüsse auf die Wirksamkeit dieser Therapie zu. Von insgesamt 44 Cirrhosen kam es bei 24 von 31 kompensierten und bei 4 von 13 dekompen- sierten Cirrhosen zu einer Besserung. Dem Rückgang der ent-

zündlichen Veränderungen in der Leber ging eine Besserung der Elektrophorese parallel. Dagegen kam es bei Tagesdosen von 5 - 10 ccm der Leberextrakte relativ häufig zum Auftreten einer Verfettung in der Leber, was die Autoren als zusätzliche toxische Wirkung der Präparate werten.

Ähnliche Resultate der Rohleberextraktbehandlung beschrieben SIEDE und WALTHER 1956 an einem Krankengut von über 200 Fällen. Ihr Material setzte sich aus 68 kompensierten und 25 dekompenzierten Cirrhosen sowie aus 110 chronischen Hepatitiden zusammen. Einem guten Erfolg bei 32% der dekompenzierten Cirrhosen und 59% der kompensierten Cirrhosen steht eine günstige Wirkung bei 85% der chronischen Hepatitiden gegenüber. In der Arbeit wird das Verhalten des Serumeiweißbildes ausführlich geschildert.

In der nachstehenden Tabelle sind seine Ergebnisse mit Rohleberextrakten den unseren mit Hepagrisevit forte gegenübergestellt. Die Angaben beziehen sich nur auf die Elektrophorese.

Die beiden Behandlungsmethoden führten, abgesehen von der Albuminfraktion bei den Cirrhosen, etwa gleich oft zu guten Erfolgen. Es fällt jedoch auf, daß es unter der Rohleberextraktbehandlung häufiger zu einer Verschlechterung kam.

	<u>Besserung</u>		<u>Verschlechterung</u>	
	Ergebnisse Siede	Eigene Ergebnisse	Ergebnisse Siede	Eigene Ergebnisse
<u>I. Albumin</u>				
Komp. Cirrhosen	63%	46%	34%	17%
Chron.Hepatitisiden	59%	52%	26%	26%
<u>II. Gamma-Globulin</u>				
Komp.Cirrhosen	50%	48%	42%	24%
Chron.Hepatitisiden	31%	44%	52%	26%

WILDHIRT veröffentlichte 1957 seine Erfahrungen mit Glukocorticoiden an 79 bereits mit Hydrolysaten vorbehandelten Cirrhosen. Eine Besserung hatte sich in insgesamt 60% der Fälle erzielen lassen, obwohl das Krankengut eine negative Auswahl darstellte. In 2 Versuchsserien verglich er dann die Resultate einer Sofortbehandlung mit Prednison mit denen einer Spätbehandlung, d.h. nach Versagen einer mindestens 12-wöchigen Hydrolysatherapie. Die Erfolgsquote war praktisch die gleiche. Aus diesem Grunde empfiehlt er, die Corticoide erst nach erfolgloser Anwendung von Hydrolysaten einzusetzen, da er in seinem Krankengut in 20% der Fälle Nebenwirkungen der Corticoide sah.

1962 weist WILDHIRT nochmals mit Nachdruck auf die Gefahren der Steroidbehandlung hin und betont die Wichtigkeit einer strengen Indikationsstellung.

SIEDE beschreibt morphologische und klinische Besserungen in 35% der mit Corticoiden behandelten chronischen Lebererkrankungen, klinische Besserungen allein in 28% und morphologische Besserungen bei gleichgebliebenem klinischen Bild in 13,5%.

Vergleicht man unsere Behandlungserfolge mit dem Vitamin B₁₂-Kombinationspräparat Hepagrisevit forte mit denen der Hydrolysat- und Steroidtherapie, so kann man feststellen, daß keine der drei Methoden den anderen weit überlegen ist. Eine absolut sichere und zuverlässige Behandlung der chronischen Lebererkrankungen gibt es eben noch nicht.

Während man bei der Anwendung der Corticoide und Hydrolysate jederzeit mit dem Auftreten von Nebenwirkungen rechnen muß, und eine durch sie ausgelöste Verschlechterung gar nicht so selten vorkommt, zeichnet sich das Vitaminpräparat durch das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen aus. Die Aktivierung eines Prozesses haben wir nie feststellen können, wenn ein Fortschreiten auch nicht immer aufgehalten werden konnte.

Hervorzuheben ist weiterhin die ausgezeichnete Verträglichkeit des Präparates und sein positiver Einfluß auf das subjektive Befinden der Patienten, was wir zwar nicht zahlenmäßig erfaßt, aber doch immer wieder beobachtet haben. Diese Tatsache darf nicht unterschätzt werden, da die seelische Verfassung Leberkranker oft ein Problem erster Ordnung darstellt.

Wir glauben, daß ein Therapieversuch mit Vitamin B₁₂ bei nicht dekompensierten chronischen Leberkrankheiten durchaus gerechtfertigt ist.

Brenztraubensäure (BTS) und alpha-Ketoglu-

tar-
säure (KGS) bei Leberkrankheiten. Ihr Verhal-

ten unter der Behandlung mit Hepagrisevit forte.

A. BEHPOUR bestimmte bei chronisch Leberkranken die Höhe des
BTS- und KGS-Spiegels im Serum und beobachtete ihr Verhalten
unter der Behandlung mit einem Vitamin B₁₂-Kombinationsprä-
parat. Die bei Therapiebeginn deutlich pathologisch erhöh-
ten Werte fielen unter der Medikation enorm ab.

Diese Arbeit gab die Anregung zu unseren Untersuchungen.

Die Stellung der Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutarensäure im Stoffwechsel und ihre Serumkonzentration bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere chronischen Lebererkrankungen.

Die Brenztraubensäure steht an einem wichtigen Kreuzungspunkt des intermediären Stoffwechsels. Sie verbindet über das Acetyl-Coencym A den Kohlenhydrat- mit dem Fett- und Eiweißstoffwechsel und stellt damit das erste Glied des gemeinsamen Abbauweges, des Zitronensäurecyclus dar. Gebildet wird sie in der Hauptsache aus dem Abbau der Glukose, aus glukoplastischen Aminosäuren (Glykokoll, Alanin, Serin, Threonin u.a.m.) und rückläufig wieder aus der Oxalessigsäure.

Die alpha-Ketoglutarensäure hat ihren Platz im Zitronensäurecyclus selbst und steht hier zwischen der Oxalbersteinsäure und der Bernsteinsäure. Über Transaminierungsvorgänge kann sie, wie die BTS in Alanin, in Glutaminsäure überführt werden. Umgekehrt können aus dem Eiweißstoffwechsel freigesetzte Aminosäuren auf diesem Wege in den Zitronensäurecyclus eingeschleust werden.

Die beiden Ketosäuren stellen dadurch eine wichtige Verbindung zum Aminosäure- und damit zum Proteinstoffwechsel her.

Der KGS kommt außerdem noch eine wichtige Funktion bei der Entgiftung von Ammoniak zu. Unter Mitwirkung von Glutaminsäuredehydrogenase kann sie anorganische Ammoniumionen bin-

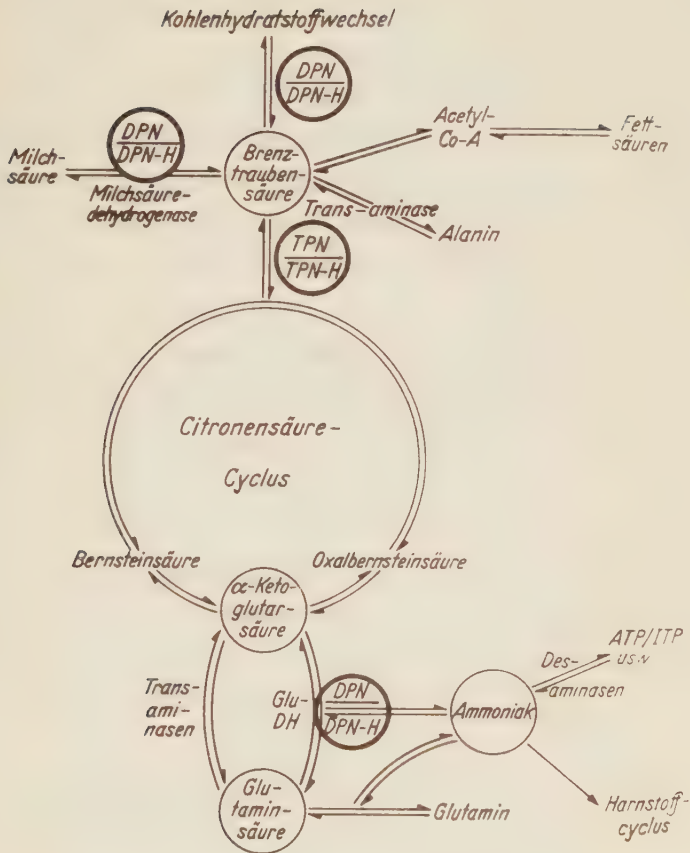


Abb. 1: Die Stellung der Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutar-säure im Stoffwechsel (Aus STROHMEYER, MARTINI und KLINGMÜLLER, Klin.Wschr.35,1957)

den und so für den Stoffwechsel unschädlich machen. Die entstehende Glutaminsäure kann in einem zweiten Schritt weiteren Ammoniak anlagern und geht dabei in das Glutamin über.

Um ein Bild der Geschwindigkeit von Umaminierungsvorgängen im Organismus zu erhalten, stellten SEITZ, ENGELHARDT-GÖLKEL und SCHAFFRY folgende Versuche an: Sie injizierten Versuchspersonen 4 g Na-Glutaminat intravenös und beobachteten den Verlauf der Serumkonzentration der alpha-KGS. Sie fanden bei Gesunden einen steilen Anstieg auf das Doppelte des Ausgangswertes; der Gipfel wurde nach etwa 10 Minuten erreicht, anschließend kam es zu einem langsamen Abfall. Bei den gleichen Versuchen an Leberkranken kam es zu einem 2-3 mal höheren Anstieg als bei Normalpersonen. Der Abfall erfolgte jedoch sehr rasch, die Ausgangswerte wurden allerdings in etwa der gleichen Zeit wie bei den Gesunden wieder erreicht. Die Autoren fanden also bei Patienten mit einer Lebercirrhose eine gesteigerte Transaminierung der Glutaminsäure in alpha-Ketoglutarsäure und nicht wie vermutet eine herabgesetzte.

Bei leichten Fällen von subchronischer oder chronischer Hepatitis und einem Fall von Pigmentcirrhose dagegen fiel ein verzögerter Anstieg und auch Abfall der KGS auf.

Für dieses Phänomen wird eine vermehrte Aktivität von bestimmten Enzymsystemen verantwortlich gemacht.

Die Metaboliten Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutarensäure werden bei einer Reihe von Erkrankungen vermehrt im Serum gefunden. So ist bekannt, daß alle Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und -Infarkt, Multiple Sklerose, Vitamin B-Mangelzustände, verschiedene Intoxikationen, postoperative anoxämische Zustände, Schwangerschaft und Röntgenbestrahlung zu einem erhöhten Serumspiegel dieser Ketosäuren führen können.

In dieser Arbeit soll ausschließlich auf ihr Verhalten bei chronischen Lebererkrankungen eingegangen werden.

Die Anhäufung der BTS und KGS im Serum Leberkranker versucht man über einen Mangel an Coenzym-A zu erklären und nimmt an, daß sich die Metaboliten anhäufen, die zu ihrer Weiterverarbeitung das Co-A benötigen. Das trifft für beide, BTS und KGS, zu.

Nach einer anderen Theorie wird die BTS durch eine gesteigerte Glykolyse bei Lebererkrankungen vermehrt gebildet (SITZMANN und SCHÖN).

Bei Leberzellschädigungen ist nach LEVIER und GREIS die Fähigkeit der Leber herabgesetzt, Cocarboxylase zu bilden, die zur Umwandlung von Brenztraubensäure in aktivierte Essigsäure notwendig ist. Dadurch könnte man sich den Aufstau der BTS auch erklären.

II Bestimmungsmethoden

Die früher angewandte Methode zur Bestimmung der BTS war die nach FRIEDEMANN - HAUGEN. Dabei wurde das Hydrazon über eine Farbreaktion papierchromatographisch nachgewiesen. Auf diese Weise konnte auch die alpha-Ketoglutar säure erfaßt werden (KREBS). Da aber im enteweißten Blut noch viele andere hydrazonbildende Stoffe, nämlich alle Aldehyde, Ketone und Ketosäuren mitreagieren, und die Extraktion dieser Substanzen sehr schwierig und zeitraubend und letzten Endes auch unvollkommen ist, bedient man sich heute für wissenschaftliche Zwecke praktisch nur noch der enzymatischen Methode nach WARBURG und CHRISTIAN. Letztere hat gegenüber den rein chemischen Bestimmungsmethoden den Vorteil, daß die Enzymproteine in Bezug auf die Spezifität bekanntlich die zuverlässigsten Reagenzien darstellen.

Grundlage aller enzymatisch-optischen Teste ist die Änderung der Lichtabsorption eines an der Reaktion teilnehmenden Coenzyms oder Substrates. Zu diesen optischen Messungen wird die Absorption des reduzierten Diphosphorpyridin-nukleotids (DPNH) gerne herangezogen. Beim Übergang des DPNH in seine oxydierte Form, das DPN, weist dieses bei einer verwendeten Wellenlänge von 366 mμ (EPPENDORF-Photometer) einen charakteristischen Extinktionsabfall auf, der bei einer Schichtdicke von $d = 10 \text{ mm}$ $3,30 \times 10^6 \text{ cm}^3/\text{Mol}$ beträgt.

III Normalwerte und Werte bei Lebererkrankungen

Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für die Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutar Säure schwanken erheblich. So liegen die mit dem enzymatischen Test gewonnenen Ergebnisse für die Brenztraubensäure um 30-40% niedriger als die mit der Dinitrophenylhydrazinmethode gemessenen (H.BAUER, zitiert nach Arbeitsvorschrift BOEHRINGER). Außerdem ist die Anzahl der Untersuchungen bei fast allen Autoren zu gering, um daraus sichere Schlüsse auf die tatsächliche Höhe der BTS und KGS ziehen zu können.

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die von anderen Untersuchern gefundenen Normalwerte verschaffen.

	BTS	KGS
BAUER	300-810	60-180
BEHPOUR	782 $\pm$ 218 564-1000	128 $\pm$ 52 76-180
LAUDAHN	550 $\pm$ 190 300-800	194,8 $\pm$ 70,3 110-280
REDETZKI	573 $\pm$ 163 247-899	230 $\pm$ 81 68-392
SITZMANN	290,43 127,62-340,32	165,68 103,8-207,6
STROHMEYER	770 $\pm$ 190 580-960	140 $\pm$ 50 90-190
LÖHR	563-939	---
SEGAL	660 390-860	---
SEITZ	---	170
KYANK	640	154
GASTALDI	430	---

Schon viele Arbeiten haben sich mit dem Problem KGS und BTS und deren Beziehung zu Erkrankungen der Leber auseinandergesetzt. Ziemlich übereinstimmend sind die Meinungen darüber, daß beide Ketosäuren je nach Schweregrad der Leberveränderungen pathologisch erhöht sind. So fanden STROHMEYER, MARTINI und KLINGMÜLLER beim Koma hepaticum Mittelwerte von 2030 gamma% für die BTS und 610 gamma% für die KGS.

DAWSON, de GROOTE, ROSENTHAL und S.SHERLOCK stellten durch perorale Gaben von Ammoniumchlorid bei Patienten mit einem großen portalen Shuntvolumen experimentell Komaisituationen her. Sie gingen aus von der Annahme von S.P. und A.N. BESSMAN, daß Ammoniak in Gehirn und Peripherie an alpha-Ketoglutarsäure gebunden, und dadurch der Citronensäurecyclus erheblich gestört wird. Sie bestimmten den arteriellen Ammoniakspiegel sowie die arteriovenöse Differenz der KGS und den venösen BTS-Spiegel. Im Gegensatz zu der Ausgangshypothese kam es nicht zu dem erwarteten Abfall der KGS, wohl aber zu einem Anstieg des BTS-Spiegels im venösen Blut. Die Autoren schlossen daraus, daß die Toxizität des in den großen Kreislauf gelangten Ammoniak nicht auf einer Entfernung der KGS aus dem Citronensäurecyclus beruht, sondern eher auf einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, wie sie auf Grund der erhöhten Brenztraubensäure vermuteten. Die Untersucher verwandten zur Bestimmung der BTS und KGS die papierchromatographische Methode nach CAVALLINI.

Die für die beiden Ketosäuren gefundenen Werte zeigten, insbesondere für die BTS, eine große Streubreite; ihre Normalwerte für die KGS lagen weit unter den sonst in der Literatur angegebenen. Die Serumkonzentration der Metaboliten verhielt sich proportional zum Schweregrad der neurologischen Veränderungen bei Lebercirrhosen.

LAUDAHN bestimmte die BTS und KGS bei Leber- und Herzkranken. Er ermittelte Durchschnittswerte von 530 bzw. 310 gamma% bei der chronischen Hepatitis und von 870 bzw. 380 gamma% bei Lebercirrhosen. Nach der Meinung dieses Autors zeigt der BTS-Spiegel so uncharakteristische Schwankungen, daß er ihn im Gegensatz zum KGS-Spiegel für Verlaufskontrollen von Lebererkrankungen ablehnt.

SITZMANN und SCHÖN fanden bei der chronischen Hepatitis einen erhöhten BTS-Spiegel, der trotz eingeleiteter Therapie zunächst weiter anstieg, später dann allerdings allmählich sank. Die KGS-Werte lagen in den meisten Fällen unterhalb der pathologischen Grenze. Bei Cirrhosen waren die Ketosäuren zwar erhöht, ihre Schwankungsbreite aber so groß, daß keine Gesetzmäßigkeit in ihrem Verhalten entdeckt werden konnte. Die Schlußfolgerung zu der die Autoren kommen: Die Bestimmung der Ketosäuren ist als spezifische Leberfunktionsprobe nicht zu verwerten, da sie nur ein momentanes Stoffwechselbild widerspiegeln.

REDETZKI, BLOEDRON und BANSI verfolgten die Serumkonzentration dieser Stoffwechselmetaboliten bei Leberkranken während der Behandlung mit Thioctsäure: Die Ausgangswerte von 964 ± 392 gamma% BTS und 442 ± 216 KGS änderten sich nicht signifikant.

Wie bereits erwähnt, bestimmte A. BEHPOUR bei 40 chronisch-Leberkranken die BTS und KGS und führte bei 20 dieser Patienten über einem Zeitraum von 3 bis 26 Wochen laufende Kontrollen durch. Diesen 20 Patienten wurde ein Vitamin B₁₂-Kombinationspräparat parenteral verabreicht und die Ausgangswerte (BTS 1237 ± 727 , KGS 281 ± 280 gamma%) normalisierten sich unter dieser Therapie (BTS 746 ± 366 , KGS 143 ± 84 gamma%).

IV Arbeitsweise⁺

Nüchternen Patienten wird Blut aus der ungestauten Vene entnommen und sofort zentrifugiert. Zur Enteiweißung wird zu 10 ml Serum die gleiche Menge 6%iger eiskalter Perchlorsäure hinzugegeben.

Zur Bestimmung der KGS werden 4 ml des Überstandes mit 0,8 ml 1,0 molare K₃PO₄-Lösung versetzt und mindestens 10 Minuten lang im Eisbad stehen gelassen. Dann werden nacheinander

⁺Wir haben bei unseren Untersuchungen die Testkombinationen der Fa. BOEHLINGER, Mannheim, verwandt. Die Messungen wurden mit einem Eppendorf Photometer bei einer Wellenlänge von 366 mμ vorgenommen.

3,75 ml des zweiten Überstandes und 0,05 ml einer 8×10^{-3} molaren DPNH-Lösung in eine Küvette der Schichtdicke $d = 20 \text{ mm}$ einpipettiert und nach Durchmischung die Extinktion E_1 abgelesen.

Nach dem Einmischen von 0,05 ml Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) wird dann nach 5 Minuten die Extinktion E_2 abgelesen.

Zur Bestimmung der BTS werden 2,0 ml des Überstandes mit 0,7 ml 1,1 molarer K_2HPO_4 -Lösung versetzt und ebenfalls im Eisbad stehen gelassen. 2 ml des zweiten Überstandes und 0,05 ml einer 3×10^{-3} molaren DPNH-Lösung werden dann nacheinander in eine Küvette mit der Schichtdicke $d = 10 \text{ mm}$ einpipettiert und nach Durchmischung die Extinktion E_1 abgelesen.

Nach Hinzugabe von 0,05 ml Lactat-Dehydrogenase (LDH) wird dann nach 2 Minuten die Extinktion E_2 abgelesen.

Unter Berücksichtigung der Verdünnungen ergibt sich für die KGS ein Umrechnungsfaktor von 5450 und für die BTS von 7560.

$$c_{KGS} = \Delta E \times 5450 \quad (\text{gamma\%})$$

$$c_{BTS} = \Delta E \times 7560 \quad (\text{gamma\%})$$

V Kontrollfälle

Die von uns an 18 Gesunden ermittelten Werte stimmen bei der KGS mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten überein, bei der BTS liegen sie etwas höher.

Unsere Normalwerte:

BTS:	$m = 943 \mu\%$	KGS:	$m = 148 \mu\%$
	$2\sigma = 320 \mu\%$		$2\sigma = 44 \mu\%$
	$m \pm 2\sigma = 623 - 1263 \mu\%$		$m \pm 2\sigma = 104 - 192 \mu\%$

VI Krankengut

Wir haben an 28 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die durchweg biotisch oder laparoskopisch gesichert waren, die Höhe des Brenztraubensäure- und alpha-Ketoglutarsäurespiegels verfolgt. Von diesen Patienten litten an:

Lebercirrhose:	16
Chronischer Hepatitis:	7
Subchronischer Hepatitis:	2
Chron.-persistierender Hepatitis:	1
Cholangiohepatitis:	2

Während der Beobachtungszeit, die sich über einen Zeitraum von 6 bis 26 Wochen, im Mittel über 12 Wochen, erstreckte, waren die Patienten in stationärer Behandlung und erhielten tägliche intramuskuläre Injektionen von Hepagrisevit forte. Neben diesem Präparat wurden, abgesehen von unserer

Basistherapie von 2 - 3 Laevulose-Infusionen pro Woche keine weiteren Medikamente verabreicht. Wie bei allen unseren stationär behandelten Leberkranken waren auch hier Bettruhe, Leberdiät, feucht-heiße Wickel und evtl. Ablaufsonden Behandlungsgrundlage.

Wir bestimmten die Konzentration der BTS und KGS vor Einsetzen der Therapie und dann in regelmäßigen Abständen von 8 - 14 Tagen.

Bei unseren chronisch-Leberkranken lagen die Ausgangswerte für die KGS in fast 80%, die für die BTS nur in knapp 50% über den von uns ermittelten Normalwerten.

Allgemein mußten wir aber feststellen, daß die Serumkonzentrationen der beiden Metaboliten ganz erheblich schwankten. Bei ein und demselben Patienten sahen wir nach einem Anstieg oder Abfall häufig schon nach einer Woche eine gegensinnige Änderung. Die Schwankungen waren so groß, daß wir in keinem Fall einen kontinuierlichen Anstieg oder Abfall ableiten konnten, auch wenn Anfangs- und Endwert sich wesentlich unterschieden.

Dabei verhielten sich die Spiegel der Brenztraubensäure und alpha-Ketoblutarsäure keineswegs gleichsinnig, sondern es kamen alle nur möglichen Kombinationen vor.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die in den einzelnen Behandlungswochen gefundenen Mittelwerte für die KGS und BTS. In den graphischen Darstellungen sind die Einzelwerte aufgezichnet und in Bezug zu den von uns an Gesunden ermittelten Werten gesetzt.

	<u>BTS</u>	<u>KGS</u>
1. Woche	1056	194
2. Woche	1053	186
3. Woche	1089	218
4. Woche	1064	209
5. Woche	1009	206
6. Woche	1035	205
7. Woche	1087	197
8. Woche	998	199
9. Woche	976	224
10. Woche	1137	199
11. Woche	1026	181
12. Woche	914	179
13. Woche	1105	198
14. Woche	876	165
ab 15. Woche	1086	182

Kurz zusammengefaßt fanden wir unter der Behandlung mit Hepagrisevit forte keinerlei Gesetzmäßigkeiten im Verhalten der Brenztraubensäure und alpha-Ketoglutarsäurespiegel. Diese Beiden Stoffwechselzwischenprodukte lassen sich deshalb u.E. keinesfalls zur Verlaufskontrolle von Leberkrankheiten und als Maßstab für einen Therapieerfolg heranziehen.

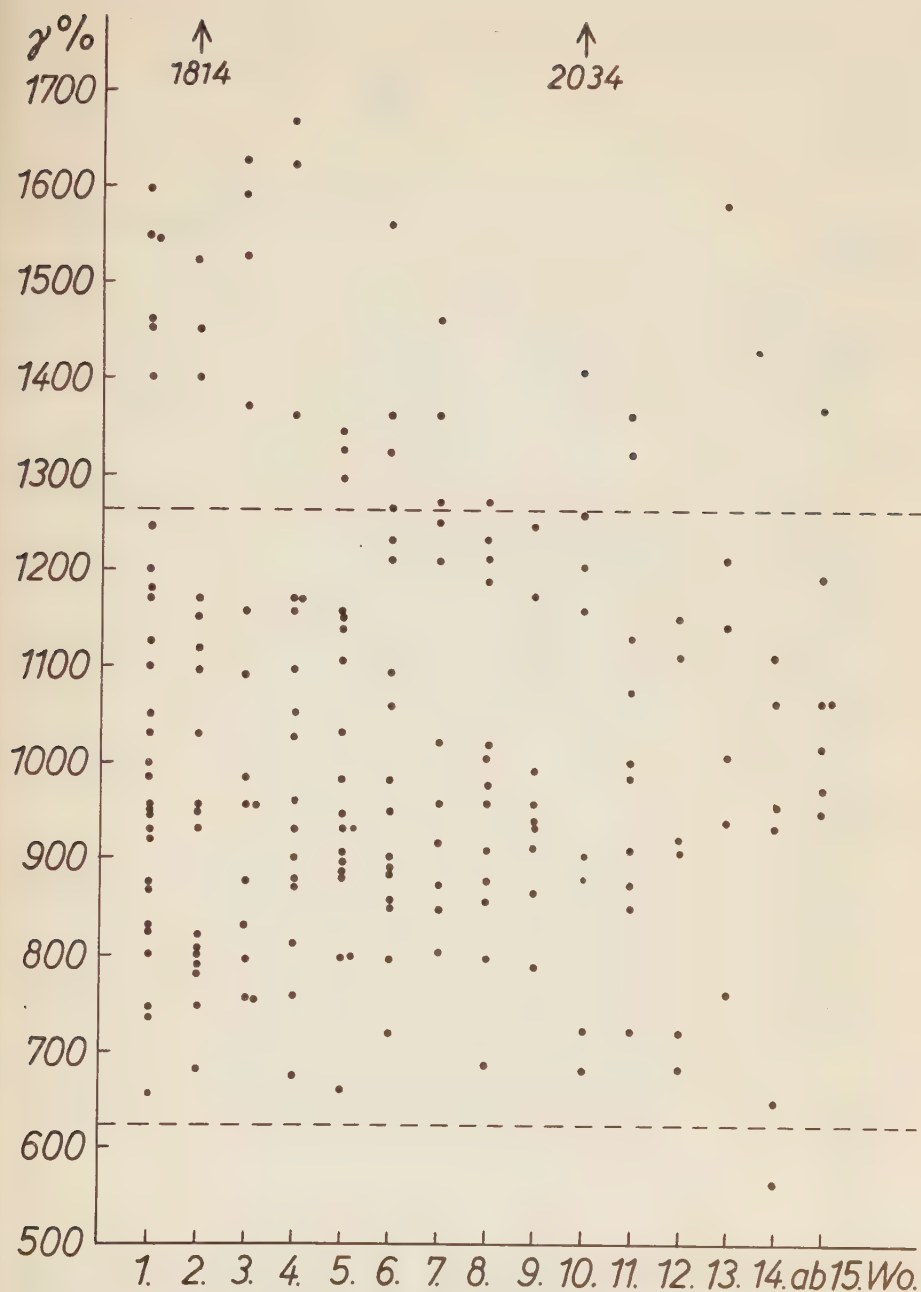


Abb. 2: Darstellung der Messwerte für die BTS. Die Querlinien sollen den Normbereich markieren.

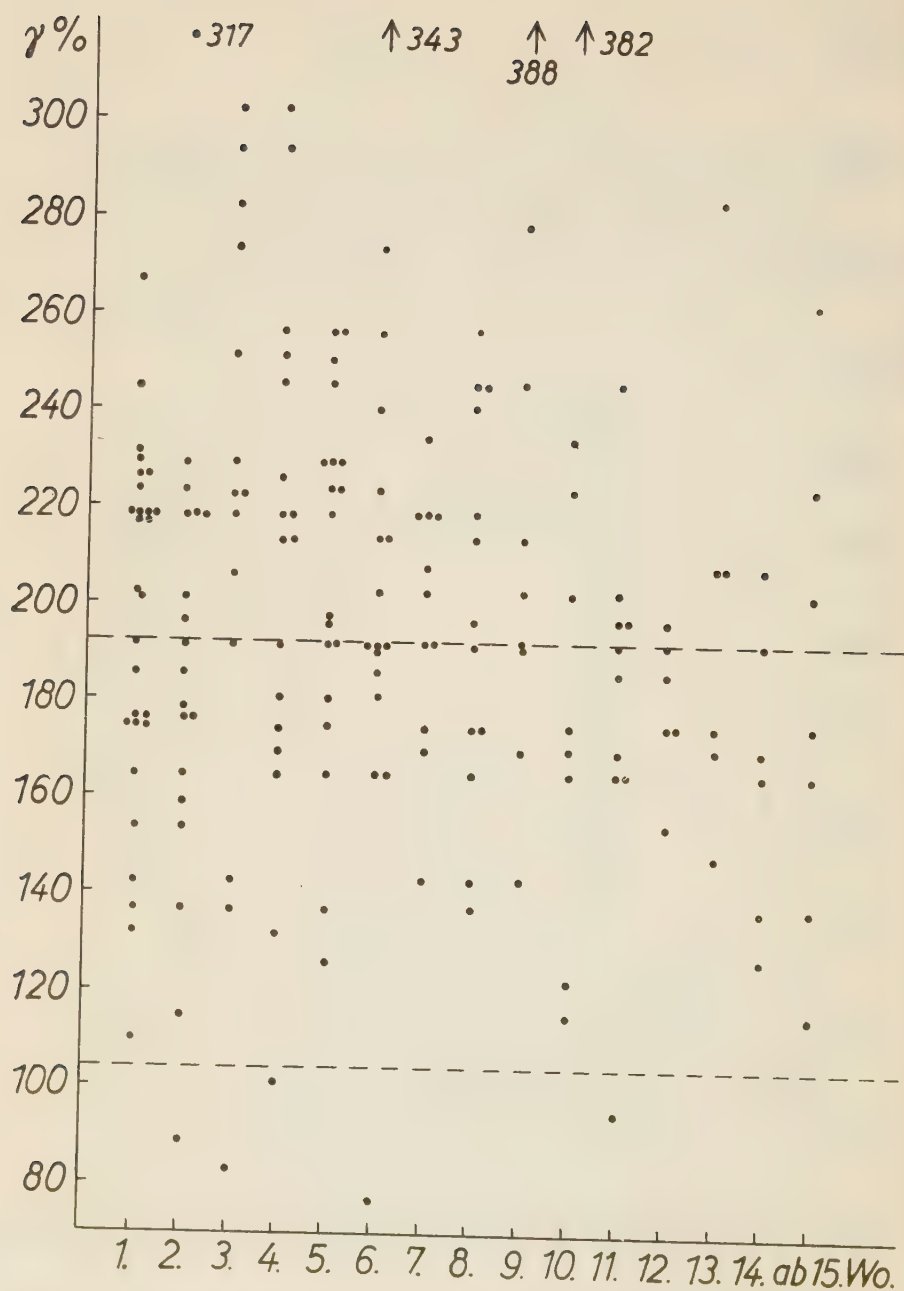


Abb. 3: Darstellung der Messwerte für die KGS.

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über die Stoffwechselfunktionen des Vitamin B₁₂ und der Folsäure haben wir unsere Behandlungsergebnisse mit Hepagrisevit forte an Hand von 98 Fällen chronischer Lebererkrankungen ausführlich geschildert. In etwa 60% der Fälle konnte eine Besserung erzielt werden, die Aktivierung eines Prozesses oder Nebenwirkungen haben wir nie gesehen. Da die anderen Behandlungsmöglichkeiten (Corticoide und Leberhydrolysate) auch keine höhere Besserungsquote aufzuweisen haben und zudem noch die Gefahr einer Aktivierung oder nicht unerheblicher Nebenwirkungen in sich bergen, halten wir einen Therapieversuch mit diesem Präparat für gerechtfertigt.

Unsere experimentellen Untersuchungen des Brenztraubensäure- und alpha-Ketoglutaräurespiegels bei chronisch Leberkranken ergaben, daß das Präparat keinen Einfluß auf die Serumkonzentration dieser Stoffwechselzwischenprodukte ausübt. Außerdem fanden wir eine so große Schwankungsbreite der Werte, daß uns ihre Bestimmung zur Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen als nicht geeignet erscheint.

Herrn Priv.-Doz. Dr. E. WILDHIRT danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.H.W. FRANKE danke ich für die freundliche Übernahme des Referates.

Bei den experimentellen Untersuchungen wurde ich von der med.techn.Assistentin Frau E.IFFERT unterstützt, der ich an dieser Stelle für ihre unermüdliche und gewissenhafte Arbeit danken möchte.

Literaturverzeichnis

- ALEXANDER, W.D., BACKLER, B.: Nucleic acid changes in rat nerve tissue after parenteral administration of vitamin B₁₂.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 78, 181, 1951
- ANSTEIN, H.R.V.: The Function of Vitamin B₁₂ and Folic Acid in the Metabolism of ¹²C One-Carbon Units.
Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor.
1. Europäisches Symposion. Hamburg 1956.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. S.86
- CHKENASY, A.: Ann.nutr.alim., Paris, 4, 141, 1950
- CHUER, H.: Die Brenztraubensäurekonzentration im Blut von Multiplen Sklerosen und Kontrollfällen.
Biochem.Zschr., 327, 491, 1956
- CHPOUR, A.: alpha-Ketoglutarat- und Pyruvat-Konzentrationen im Serum bei Leberparenchymschäden. Bestimmung dieser Werte als Maßstab eines Therapieerfolges.
Inaug.Diss., Hamburg 1963
- CHNEDETTO, A.: Klinische Untersuchungen über die Behandlung einiger Fälle von akuten und chronischen Hepatitiden mit hohen Dosen von Vitamin B₁₂.
Rass.ital Gastroenterologia 7, 1959
- CHNNET, M.A., JORALEMON, J.,
CHLPERN, P.E.: Effect of vitamin B₁₂ on rat growth and fat infiltration of liver.
J.Biol.Chem., 193, 285, 1951
- CHST, C.H., HARTROFT, W.S.,
CHLLERS, E.A.: The protection of the liver by dietary factors.
Gastroenterology 20, 375, 1952
- CHSELLI, A.: Die Notwendigkeit der Ergänzung des Vitamin B₁₂ durch Folsäure, Ascorbinsäure und Nikotinamid mit dem Ziele einer Leberschutzwirkung.
Min.Med. XLIX, 1958
- CHENS, M.M., McKIBBIN, J.M.: The lipotropic effect of vitamin B₁₂
J.Nutrition, 44, 487, 1951

- CAMPBELL, R.E., PRUITT, F.W.: Vitamin B₁₂ in the treatment of viral hepatitis.
Am.J.Med.Sci., 224, 252, 1952
- CAMPBELL, R.E., PRUITT, F.W.: The effect of vitamin B₁₂ and folic acid in the treatment of viral hepatitis.
Am.J.Med.Sci., 229, 8, 1955
- COX, E.V., WHITE, A.M.: Methylmalonic acid excretion. An Index of vitamin B₁₂ deficiency.
Lancet, London, Oct. 27, 1962
- DAWSON, A.M., de GROOTE, J., ROSENTHAL, W.S., SHERLOCK, Sh.: Blood pyruvic-acid and alpha-ketoglutaric-acid levels in liver disease and hepatic coma.
Lancet 272, 392, 1957
- EGER, W.: Über den neuesten Stand nekrotroper Leberschutzstoffe.
Med. Welt, 2249, 1960
- FISCHER, M.A., HALL, G.D.: Relation of dietary protein to signs of choline deficiency. Effect of supplements of vitamin B₁₂ and folic acid.
Fed. Proc., 11, 211, 1952
- GEISLER, L.: Klinische Erfahrungen mit parenteral hochdosiertem Vitamin B₁₂ in der Lebertherapie.
Therapiewoche 12, 19, 874, 1962
- GROS, H.: Vitamin B₁₂ bei Leberparenchymschaden.
Ärztl. Praxis 17, 1046, 1963
- GROS, H. und MÜHLER, E.: Zur Therapie akuter und chronischer Lebererkrankungen mit einem neuen Vitamin-Kombinationspräparat (Hepagrisevit forte).
Med. Welt, 52, 2737, 1961
- GURNANI, Sh., MISTRY, S.P., JOHNSON, B.C.: Function of vitamin B₁₂ in methylmalonate metabolism.
Biochem. Biophys. Acta 38, 187, 1960
- GYÖRGY, P., ROSE, C.S.: Effect of vitamin B₁₂ on experimental hepatic damage.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73, 372, 1950
- HARTMANN, F.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 63, 213, 1957

III

- HAWKINS, V., SIEMEN, A.: Studies on relation of vitamin B₁₂, folic acid, thymine, uracyle and metylgroup donors in persons with pernicious anemia. Blood, 5, 695, 1950
- HSU, J.M., TANTENGCO, V. and CHOW, B.F.: Effect of folig⁸⁰ acid deficiency on absorption of Co⁶⁰ labelled vitamin B₁₂ by rats. J.Clin.Invest. 41,532,1962
- JANSEN, L.: Zum Vitamin B₁₂-Haushalt bei Lebererkrankungen. Vitamin B 12 und Intrinsic Factor. 1. Europäisches Symposion Hamburg 1956 Ferdinand Enke Verlag Stuttgart,S.541
- JANSEN, L. und HEINRICH, H.C.: Der Vitamin B₁₂-Stoffwechsel bei der Hepatitis. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.,63.Kongr.,1957 329-332
- KAHLERT, W.: Über Behandlungsergebnisse mit einer Kombination von verschiedenen Vitaminen bei Leberkranken. Landarzt 38,450,1962
- KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber. Stuttgart: Ferdinand Enke 1954
- KALK, H. und WILDHIRT, E.: Die Krankheiten der Leber Klinik der Gegenwart 7,377,1958
- KALK, H. und WILDHIRT, E.: Die Behandlung der chronischen Hepatitis und Lebercirrhose mit Leberextrakten. Helvet.med.acta, 19, 397, 1952
- KALK, H. und WILDHIRT, E.: Untersuchung zur Behandlung der chronischen Hepatitis und der Lebercirrhose mit Leberextrakten. Dtsch.Med.Wschr.,77,1390,1952,Bd.2
- KOCH-WESER, D., SZANTO, P.B., FARBER, E., ROPPER, H.: Further investigation on the effect of Vitamin B₁₂ centenerate upon hepatic injury produced by carbon tetrachloride J. Lab.Clin.Med., 37,694,1950
- KRAMER, A. und SIEDE, W.: Das Verhalten des Serumeiweißbildes chronischer Leberkrankheiten bei Verfolgung eines Vitamin-Kombinationspräparates. Die Therapiewoche 12, 23, 1035,1962

IV

- KÜHN, H.A. und BAUR, H.: Vergleichende Therapie der akuten Virushepatitis
Dtsch.Med.Wschr. 85,2; 1956, 1960
- KÜHNAU, J., und v.HOLT, L.: Die Vitamine (theoretischer und experimenteller Teil).
Klinik der Gegenwart 7, 151, 1958
- LAUDAHN, G.: Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin.Wschr., 37, 850, 1959
- LUHBY, A.L., COOPERMAN, J.M.: Aminoimidazolecarboxamide excretion in vitamin B₁₂ and folic acid deficiency
Lancet, London, 1381, 1962
- MANSON, L.A.: Vitamin B₁₂ and Deoxyribose Synthesis. Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor.
2. Europäisches Symposium Hamburg 1961
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart
- MCCORMICK, H.M., DRILL, V.A.: Lipotropic effect of liver extract vitamin B₁₂ and choline.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 74, 626, 1950
- POPPER, H., SCHAFFNER, F.: Liver: structure and function
Mc Graw Book Company Inc., New York, Toronto, London 1957
- RACHMILEWITZ, M., ARONOVITCH, J., GROSSOWICZ, N.: Serum concentrations of vitamin B₁₂ in acute and chronic liver disease.
J.Laborat.Clin.Med. 48, 339, 1956
- REDETZKI, H., BLOEDORN, H., BANSI, H.-W.: Einfluß der Thioctinsäure auf den Brenztraubensäure- und -Ketoglutar-säure-Blutspiegel bei Leberkranken.
Klin.Wschr. 34, 845, 1956
- REIMANN, F.: Lebererkrankung und perniciose Anämie. Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor.
1. Europäisches Symposium Hamburg 1956
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, S. 538
- RIMINI, R., STANGONI, A.: Die Wirkung hoher Dosen Vitamin B₁₂ in Kombination mit Folsäure auf das klinische Bild und das Serumeiweiß bei akuten und chronischen Lebererkrankungen
Gazz. intern. di Med. e Chir. 64, 20, 1959

- ROSE, J.A., SCHWEIGER, B.S.: Effect of vitamin B₁₂ on nucleic acid metabolism of the rat. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 79,541,1952
- SAHASRABUDHE, M.R., LAKSHMINA-RAYAN RAO, M.V.: Effect of vitamin B₁₂ on the synthesis of protein an nucleic acids in the liver. Nature 168, 605, 1951
- SCHAEFFER, A.E., SALMON, W.D., STRENGTH, D.R.: Relation of vitamin B₁₂ to choline requirement of the rat² and chick. Fed.Proc.9,369,1950
- SEITZ, W., ENGELHARDT-GÖLKE, A. und SCHAFFRY, I.: Über eine fermentative Bestimmungs- methode der -Ketoglutarsäure und ihre Anwendung zur Erforschung von Stoff- wechselfproblemen. Klin.Wschr. 33,228,1955
- SIEDE, W.: Die Steroidtherapie bei Leberkrank- heiten. Therapiewoche 14,19,974,1964
- SIEDE, W. und WALTHER, B.: Ergebnisse der Behandlung mit Rohle- bereextrakten bei chronischen Leber- krankheiten. Dtsch.Arch.klin.Med. 202,634,1955/56
- SITZMANN, C. und SCHÖN, H.: Untersuchungen über das Verhalten der Brenztraubensäure, -Ketoglutar- säure und l-(+)-Milchsäure bei Leber- erkrankungen. Das ärztliche Laboratorium 6,345,1960
- STEKOL, J.W., WEISS, K.: Vitamin B₁₂ and growth of rats on diets free of methionine and choline. J.Biol.Chem. 186,343,1950
- STROHMMEYER, G., MARTINI, G.A. und KLINGMÜLLER, V.: Veränderung von -Ketoglutarsäure, Brenztraubensäure und Diphosphopyri- dinnukleotid bei chron. Leberkranken. Klin.Wschr. 35,385,1957
- STRÜBEL, L., PRINZING, U., R. PIRTKIEN, W.A. MÜLLER: Beitrag zur Ätiologie, Prognose und therapeutischen Beeinflußbarkeit von Lebercirrhose und chronischer Hepati- tis. Behandlungsversuche mit einem Vitamin-Kombinationspräparat. Acta Hepato-Splenologica 12,34,1965

VI

- TAUBMANN, G.: Die Wirkung von Hepagrisevit bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung und der daraus entstehenden Lebercirrhose. Interner Bericht
- TOCHEY, J.I. and BARKER, H.A.: Isolation of coenzyme B₁₂ from liver. J.Biol.Chem. 236,2,560, 1961
- UNGLAUB, W.G., GOLDSMITH, G.A.: Folic acid and vitamin B₁₂ in medical practice. J.A.M.A. 161,623, 1956
- VANNOTTI, A.: Vitamin B₁₂ und Proteinstoffwechsel. Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor. 1. Europäisches Symposium Hamburg 1956. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart S. 115
- VILTER, W.R., HORRIGAN, D., MUELLER, J.F., JARROLD, J., WILTER, C.F., HAWKINS, V., SIEMEN, A.: Studies on relation of vitamin B₁₂, folic acid, thymine, uracyle and methylgroup donors in persons with pernicious anemia. Blood 5,695, 1950
- WEISS, Th. und LEMKE, H.: Beitrag zur Therapie von Leberkrankheiten. Med.Klin. 56,18, 1961
- WILD, C., REYMOND, C., VANNOTTI, A.: Vitamin B₁₂ et metabolisme protidique Schweiz. med.Wschr. 85,145, 1955
- WILDHIRT, E.: Therapie der Hepatitis und Lebercirrhose mit Cortison. Therapiewoche 8, Heft 2, 1957/58
- WILDHIRT, E.: Therapie von Leberkrankheiten mit Vitamin B₁₂. Med.Welt 43,2260, 1961
- WILDHIRT, E.: Therapie der Lebererkrankungen mit Organextrakten. Therapiewoche 15,71, 1965

Lebenslauf

Am 9.8.1938 wurde ich, Hildegard Gottesbüren, geb. Fritz, als Tochter des Vermessungsinspektors Rudolf Fritz und seiner Ehefrau Anna, geb. Pilger, in Schwäbisch Hall geboren. Nach Ablegung der Reifeprüfung am Mädchengymnasium Schwäbisch Hall begann ich 1958 mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen, bestand dort im Frühjahr 1959 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1960 die ärztliche Vorprüfung. 1963 legte ich an der Universität Würzburg das Medizinische Staatsexamen ab.

Die ersten 10 Monate meiner Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Medizinischen Klinik I, 3 weitere Monate an der Hautklinik des Stadtkrankenhauses Kassel. Seit Mai 1965 bin ich auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt, außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt und von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hildegard Gottesbüren

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143